

Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Папоян<sup>а</sup>

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ  
РЕАКЦИЕЙ СОЛЕЙ ЭФИРОВ 1-АЛКИЛ-4,6-ДИМЕТИЛ-2-  
ПИРИМИДИНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ  
С АМИНАМИ**

Исследована енаминовая перегруппировка иодалкилатов этилового эфира 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты в этиловые эфиры 2-алкиламино-4,6-диметилникотиновой кислоты, протекающая под действием различных аминов. Показано, что реакции с аминами, содержащими иной алкильный заместитель, чем у кватернизованного атома азота пиримидиниевой соли, могут приводить к образованию продуктов перегруппировки с переаминированием. В присутствии воды перегруппировка сопровождается образованием этилового эфира 1,2-дигидро-2-оксо-4,6-диметилникотиновой кислоты.

**Ключевые слова:** амин, иодалкилаты эфиров пиримидинилуксусных кислот, пиридон, производные 2-алкиламиноникотиновой кислоты, енаминовая перегруппировка.

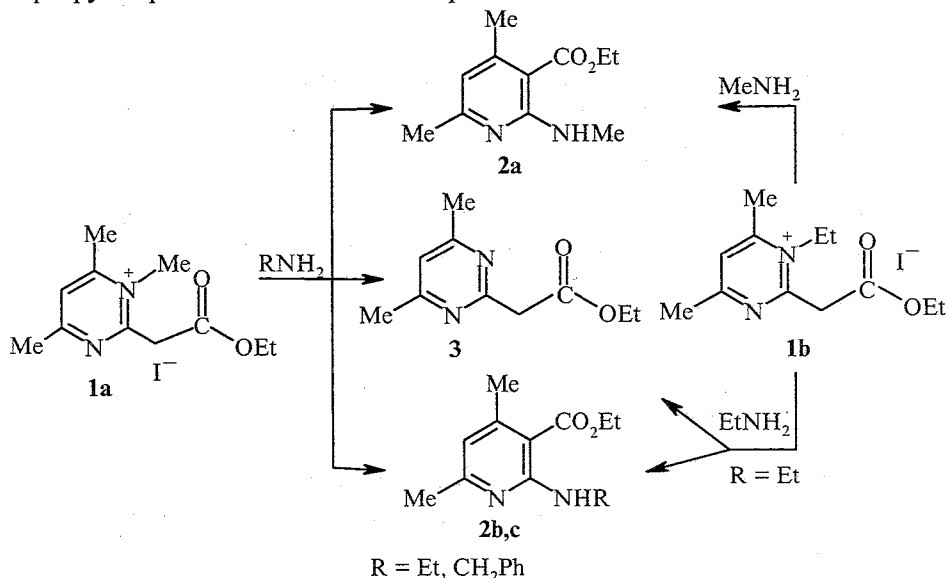
Производные пиридина являются основой большого числа природных и синтетических биологически активных веществ, некоторые из них нашли применение в медицине и сельском хозяйстве [1, 2]. Они играют важную роль в жизнедеятельности живых систем (витамины В<sub>6</sub> и РР (ниацин), никотинамидадениндинуклеотид (NAD)) [3]. Поэтому ясно, что поиск новых методов синтеза и функционализации пиридина, разработка нетрадиционных и нестандартных путей внедрения заместителей в пиридиновое ядро представляются актуальной задачей.

Настоящее сообщение посвящено исследованию енаминовой перегруппировки пиримидиниевых солей, которая позволяет получать труднодоступные 2-алкиламинопроизводные пиридина.

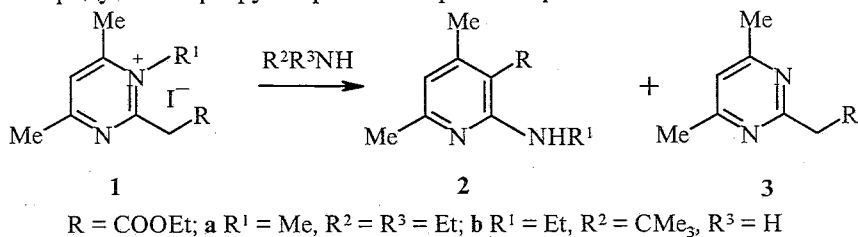
Ранее сообщалось о трансформации иодида этилового эфира 1,4,6-триметил-2-пиримидинилуксусной кислоты (**1a**) в эфир 2-метиламино-4,6-диметилникотиновой кислоты (**2a**), протекающей в спиртовом растворе метиламина [4, 5]. Мы обнаружили, что при проведении реакции в присутствии аминов, содержащих иной заместитель, чем у четвертичного пиримидиниевого атома азота, перегруппировка идет по двум альтернативным направлениям — с сохранением в аминном фрагменте производного никотиновой кислоты алкильной группы пиримидиниевой соли (изомеризационная рециклизация) и с вовлечением нуклеофила в продукт перегруппировки, что приводит к получению 2-алкиламиноникотинатов, содержащих алкильную группу не исходной соли, а аминного реагента. Так, при взаимодействии иодметилата **1a** со спиртовым раствором этиламина из реакционной смеси наряду с эфиром **2a** и

продуктом деметилирования **3** был выделен с выходом 41% этиловый эфир 4,6-диметил-2-этиламиноникотиновой кислоты (**2b**). Аналогичный обмен аминного фрагмента (описан нами недавно) наблюдался при взаимодействии соли **1a** с бензиламином. При этом были получены пиримидин **3** и продукты енаминовой перегруппировки – **2a** и **2c** ( $R = CH_2Ph$ ) [6].

Более избирательной оказалась реакция иодэтилата **1b** с метиламином, где нами выделен лишь пиридин **2a** (56%), т. е. единственным (или, возможно, основным) продуктом реакции оказался продукт "перегруппировки с переаминированием". В случае взаимодействия иодэтилата **1b** с этиламинном, как и ожидалось, были получены продукты енаминовой перегруппировки **2b** и N-дезалкилирования **3**.



По-видимому, в исследуемом превращении существенным является пространственный фактор, о чем свидетельствуют более высокий выход и образование только продукта "перегруппировки с переаминированием" при взаимодействии соли **1b**, содержащей этильную группу с метиламином. В отличие от этого в примерах, где замещающая группа объемнее уходящей, образуются оба возможных продукта енаминовой перегруппировки. Более того, в ряде случаев стерический фактор может вообще препятствовать образованию продукта "перегруппировки с переаминированием". Так, влиянием стерических факторов можно объяснить результаты опытов по взаимодействию соли **1a** с диэтиламиноном и иодэтилата **1b** с третбутиламиноном – в обоих случаях реакция идет с образованием продуктов перегруппировки и дезалкилирования, однако образование продукта "перегруппировки с переаминированием" не было отмечено.

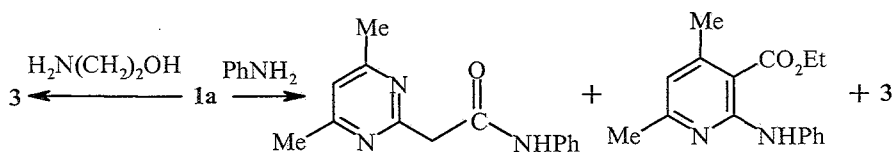


Взаимодействие солей **1a** и **1b** со спиртовыми растворами аминов

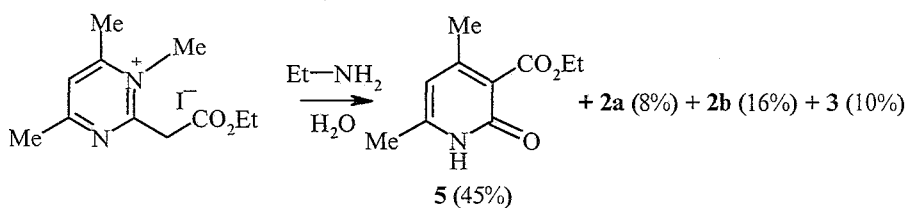
Соль, ммоль	Амин	H <sub>2</sub> O	Время, ч	Выход, %				
				2a	2b	2c	3	5
<b>1a</b>								
0.9	NH <sub>3</sub>	—	25	—	—	—	60	—
2	MeNH <sub>2</sub>	—	22	60	—	—	—	—
1.5	EtNH <sub>2</sub>	—	20	18	41	—	15	—
1	Et <sub>2</sub> NH	—	20	35	—	—	20	—
2	*PhCH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	—	15	30	—	35	15	—
1.5	H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	—	20	—	—	—	60	—
1.5	EtNH <sub>2</sub>	1 мл	25	8	16	—	10	45
1.5	Et <sub>2</sub> NH	10 капель	25	35	—	—	10	17
1.5	Et <sub>2</sub> NH	2 мл	25	—	—	—	50	17
1.5	Me <sub>3</sub> CNH <sub>2</sub>	10 капель	25	15	—	—	18	20
<b>1b</b>								
1.4	MeNH <sub>2</sub>	—	20	56	—	—	—	—
1.4	EtNH <sub>2</sub>	—	25	—	44	—	20	—
0.9	Me <sub>3</sub> CNH <sub>2</sub>	—	20	—	37	—	15	—

\* Приведены данные взаимодействия соли с амином (без спирта).

При действии анилина на соль **1a** основным продуктом реакции становится анилид 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты **4**, а рециклизация отмечается лишь незначительно. В этом случае, по-видимому, основность амина оказывается недостаточной для раскрытия пиримидинового ядра. Аналогично продукт деметилирования **3** был выделен в реакции соли **1a** с этаноламином.



В исследуемой перегруппировке существенно важна роль воды. Так, при взаимодействии соли **1a** с водно-спиртовым раствором этиламина помимо продуктов перегруппировки, т. е. пиридинов **2a** и **2b** и пиримидина **3**, в качестве основного продукта был выделен пиридон **5**. Отметим, что при проведении реакции в присутствии воды пиридон **5** выделен также при взаимодействии соли **1a** с диэтиламином и третбутиламином.





Образование пиридона **5**, как и продуктов енаминовой рециклизации **2a-d**, может быть объяснено различными направлениями трансформации раскрытой формы **6**. По-видимому, первой стадией описанных перегруппировок является нуклеофильная атака по пиримидиновому ядру с последующим разрывом связи  $N_{(1)}-C_{(6)}$  и превращением интермедиата в раскрытую форму **6**. Циклизация последней приводит к образованию новой связи  $C-C$  и превращению в продукт изомеризационной рециклизации **2a** (путь А). Возможным направлением превращения интермедиата **6** является также образование продукта перегруппировки с переаминованием за счет обмена аминной группы в енаминном фрагменте (путь Б) или образование пиридона **5** через мягкий, неполный гидролиз в енаминном фрагменте того же интермедиата **6**, с последующим превращением енола **7** в пиридон **5** (путь В).

Строение продуктов перегруппировки **2a-d** подтверждено спектрами ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ , где для производных никотиновой кислоты характерными являются сигналы алкиламинной группы, в частности дублет метильной группы в метиламинопроизводном **2a**, дублет метиленовой группы в соединении **2c**, а также квартет метиленовой группы в этиламинном фрагменте соединения **2b**. Корректность отнесения сигналов подтверждена также методом двойного резонанса, путем подавления сигнала протона у аминного азота. О протекании перегруппировки говорит также отсутствие в спектре (в области 4.5 м. д.) сигнала, который характерен для протонов метиленовой группы боковой цепи солей **1a** и **1b**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР сняты на спектрометре фирмы Varian Mercury 300, используемом в рамках программы US CRDF RESC 17-5. Для хроматографии в тонком слое использовали пластинки Silufol UV-254, проявление парами иода и реактивом Эрлиха. Препаративное деление проводили колоночной хроматографией на силикагеле L 40/100, элюент – смесь бензол-ацетон, 10 : 1.

**Этиловый эфир 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты (3).** К 14.5 г (0.63 моль) натриевой суспензии, приготовленной в толуоле и перенесенной в 400 мл абсолютного эфира, добавляют по каплям 137 г (0.69 моль) диэтилового эфира малоновой кислоты, перемешивают при комнатной температуре до полного исчезновения натрия и образования соли малонового эфира (1–2 дня). Далее отгоняют эфир, приливают 100 мл сухого ДМФА. После полного растворения соли добавляют раствор 43.5 г (0.3 моль) 2-хлор-4,6-диметилпиримидина в 50 мл ДМФА. Перемешивая, кипятят реакционную смесь при 120 °С в течение 15 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, приливают 200 мл бензола и нейтрализуют уксусной кислотой. Из бензольного раствора отгоняют растворитель и перегоняют в вакууме, собирая фракцию с т. кип. 118–121 °С (3 мм). Выпавшие при стоянии кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из гексана и сушат на воздухе. Выход 23.5 г (40%). Т. пл. 65–66 °С,  $R_f$  0.5 (бензол-ацетон, 3 : 1). Лит. т. пл. 65–66 °С (из воды) [7]. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 1.25 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2$ ); 2.41 (6H, с, 4- и 6- $CH_3$ ); 3.78 (2H, с,  $CH_2$ ); 4.15 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $CH_2CH_3$ ); 7.0 (1H, с, 5-H). Найдено, %: C 61.98; H 7.35.  $C_{10}H_{14}N_2O_2$ . Вычислено, %: C 61.84; H 7.27.

**Иодалкаты этилового эфира 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты (1a,b).** В запаянной стеклянной ампуле нагревают на кипящей водяной бане 10 г (0.05 моль) эфира **3** и 15 мл соответствующего алкилиодида. Через 10 ч выпавшие кристаллы отфильтровывают (в случае этилиодида нагревают 40 ч), промывают небольшим количеством гексана и сушат на воздухе. Выход 17 г (98%) соли **1a**. Т. пл. 134–135 °С (из ацетона). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $DMCO-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 1.34 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $CH_3CH_2O$ ); 2.73

(3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 2.93 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 4.13 (3H, с, N-CH<sub>3</sub>); 4.24 (2H, к, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.5 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 8.14 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 39.05; Н 4.78. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·CH<sub>3</sub>I. Вычислено, %: С 39.30; Н 5.10.

Выход соединения **1b** 19 г (52%). Т. пл. 118–119 °С (из ацетона). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д., J (Гц): 1.33 (3H, т, J=7.2, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>O); 1.51 (3H, т, J=7.1, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.73 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 2.95 (3H, с, 6-CH<sub>3</sub>); 4.24 (2H, к, J=7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O); 4.49 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 4.63 (2H, к, J=7.1, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 8.17 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 40.88; Н 5.21. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I. Вычислено, %: С 41.16; Н 5.47.

**Взаимодействие солей пиримидиния 1a,b с аминами (общая методика).** В 6 мл 15% спиртового раствора метиламина (или 11% раствора этиламина) растворяют 0.002 моль соли пиримидиния **1** и нагревают в запаянной ампуле на кипящей водяной бане. Далее отгоняют растворитель, остаток делят на колонке с силикагелем L 40/100, элюент – бензол–ацетон, 10 : 1. После завершения препаративного разделения оставшуюся на старте часть делят, элюируя ацетоном (так выделяют пиридон **5**).

Аналогично проводятся опыты в присутствии воды: к исходной смеси соли пиримидиния и спиртового раствора амина добавляют соответствующее количество воды (приведено в таблице).

**Этиловый эфир 4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты (2a).** Т. пл. 39–40 °С, лит. т. пл. 39–40 °С [4, 5]. R<sub>f</sub> 0.5 (бензол–ацетон, 10 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., J (Гц): 1.39 (3H, т, J=7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.38 и 2.43 (6H, с, 4-CH<sub>3</sub> и 6-CH<sub>3</sub>); 3.04 (3H, д, J=5.1, NCH<sub>3</sub>); 4.33 (2H, к, J=7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.23 (1H, с, 5-H); 7.77 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.37 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23.59 (4-CH<sub>3</sub>); 24.66 (6-CH<sub>3</sub>); 28.22 (N-CH<sub>3</sub>); 60.47 (OCH<sub>2</sub>); 104.04 (C<sub>(4)</sub>); 114.69 (C<sub>(5)</sub>); 150.97 (C<sub>(6)</sub>); 159.61 (C<sub>(2)</sub>); 160.77 (C<sub>(3)</sub>); 169.13 (C=O). Найдено, %: С 63.69; Н 7.97; N 13.31. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.44; Н 7.74; N 13.45.

**Этиловый эфир 4,6-диметил-2-этиламиноникотиновой кислоты (2b).** Масло, R<sub>f</sub> 0.65 (бензол–ацетон, 10 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., J (Гц): 1.23 (3H, т, J=7.2, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.39 (3H, т, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.35 и 2.44 (6H, с, 4-CH<sub>3</sub> и 6-CH<sub>3</sub>); 3.51 (2H, д, к, <sup>1</sup>J=7.2, <sup>2</sup>J=5.0, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.34 (2H, к, J=7.1, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6.23 (1H, с, 5-H); 7.73 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.31 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 14.89 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 23.58 (4-CH<sub>3</sub>); 24.62 (6-CH<sub>3</sub>); 35.99 (N-CH<sub>2</sub>); 60.42 (OCH<sub>2</sub>); 103.74 (C<sub>(4)</sub>); 114.66 (C<sub>(5)</sub>); 151.08 (C<sub>(6)</sub>); 159.01 (C<sub>(2)</sub>); 160.87 (C<sub>(3)</sub>); 169.18 (C=O). Найдено, %: С 64.68; Н 8.01; N 12.81. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 64.84; Н 8.16; N 12.60.

**Взаимодействие соли 1a с анилином.** К 1 г (0.003 моль) соли **1a** добавляют 5 мл анилина и нагревают при 95–100 °С в запаянной ампуле 40 ч. Обрабатывают аналогично приведенной выше общей методике. Делят на колонке с силикагелем L 40/100; элюент – бензол–ацетон, 5 : 1. Получают 0.36 г (50 %) анилида **4** и 0.065 г (8%) соединения **2d**.

**Анилид 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты (4).** Т. пл. 109–110 °С, R<sub>f</sub> 0.3 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., J (Гц): 2.53 (6H, с, 4-CH<sub>3</sub> и 6-CH<sub>3</sub>); 4.03 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.97 (1H, с, 5-H); 7.09 (1H, д, д, <sup>1</sup>J=7.2, <sup>2</sup>J=1.9, 4'-H); 7.31 (2H, м, 3'-H); 7.57 (2H, д, д, <sup>1</sup>J=7.8, <sup>2</sup>J=1.9, 2'-H); 10.29 (1H, уш. с, NH).

**Этиловый эфир 4,6-диметил-2-фениламиноникотиновой кислоты (2d).** R<sub>f</sub> 0.56 (бензол–ацетон, 3 : 1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 1.39 (3H, т, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.25 (3H, с, 4(6)-CH<sub>3</sub>); 2.31 (3H, с, 6(4)-CH<sub>3</sub>); 4.38 (2H, к, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.95 (1H, с, 5-H); 7.31 (5H, м, Ph).

Спектры соединений **2c** и **5** описаны в работах [6, 8].

*Работа выполнена в рамках научной темы 96-559 Министерства науки и образования Республики Армения, а также совместного гранта АСН-006 98/АС1-955 Национального фонда науки и передовых технологий Армении (NFSAT) и Фонда гражданских исследований и развития США (US CRDF).*

*Авторы благодарят проф. Алана Катрицкого (Университет Флориды) за поддержку и обсуждение полученных результатов.*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1986, **1**, 127; **2**, 17, 126, 315, 317.
2. А. А. Шамшуриц, М. З. Кример, *Физико-химические свойства пестицидов*, Химия, Москва, 1976, 16, 136, 164.
3. Л. Страйер, *Биохимия*, Мир, Москва, 1984, **2**, 14, 17, 270; **3**, 337.
4. R. S. Sagitullin, A. N. Kost, G. G. Danagulyan, *Tetrah. Lett.*, 4135 (1978).
5. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, Г. Г. Данагулян, *ХГС*, 1400 (1978).
6. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *ХГС*, 1434 (1999).
7. В. П. Мамаев, О. А. Загуляева, *ХГС*, 1967, Сб. 1, 354.
8. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, А. Р. Катрицкий, С. Н. Денисенко, *ХГС*, 1572 (1999).

Ереванский институт народного  
хозяйства, Ереван 375025,  
Республика Армения  
e-mail: ysine@ysine.am

Поступило в редакцию 21.09.99

Центр исследования строения молекул  
НАН РА, Ереван 375014,  
Республика Армения